



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Devenir des couples demandeurs après leur inscription en don
d'ovocytes au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 29 mars 2022 à 16h
au Pôle Formation
par **Laurie LORENTZ**

JURY

Présidente :

Madame le Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Geoffroy ROBIN

Madame le Docteur Maryse LEROY

Directrice de thèse :

Madame le Docteur Bérengère DUCROCQ

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

RÉSUMÉ

Contexte : De nombreuses études se sont intéressées aux causes d'arrêt en cours d'AMP intraconjugale. Par contre, tant en France qu'à l'international, il existe actuellement très peu de données justifiant les causes d'arrêt durant le parcours de don d'ovocytes.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer les causes d'arrêt en don d'ovocytes et leur fréquence respective, hors naissance vivante par don d'ovocytes au CHU de Lille.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique ciblée sur les couples receveurs ou demandeurs de don d'ovocytes ayant arrêté leur parcours de don entre le 1^{er} janvier 2005 et le 29 avril 2021. Ce sont 390 couples qui ont été inclus dans l'étude.

Les données relatives à leur devenir ont été majoritairement extraites des logiciels JFIV et SILLAGE du CHU de Lille et des dossiers médicaux des patientes.

Résultats : Ce sont 306 couples sur les 390 inclus, soit près de 80%, qui ont quitté le parcours de don d'ovocytes du CHU de Lille sans obtenir de naissance vivante par ce biais. Les trois causes d'arrêt les plus fréquentes sont les suivantes : échec de plusieurs dons d'ovocytes (18%), souhait des couples d'interrompre volontairement leur prise en charge (15%) et séparation (14%).

Finalement, 84 couples ont obtenu au moins une naissance vivante par don d'ovocytes au CHU de Lille. En outre, 38 femmes ont donné naissance suite à une grossesse spontanée et pour 33 couples ce fut au moyen d'un don d'ovocytes à l'étranger.

Conclusion : La cause d'arrêt majoritaire en parcours de don d'ovocytes, hors naissance vivante par don au CHU de Lille, est l'échec après plusieurs dons d'ovocytes.

Cependant, 40% des couples de l'étude ont obtenu au moins une naissance vivante : la moitié d'entre eux par un don d'ovocytes au CHU de Lille, un quart par une grossesse spontanée et un quart par un don d'ovocytes à l'étranger.

Introduction :

L'Australie a été un pays pionnier en matière de don d'ovocytes. Les travaux qui ont été menés ont permis d'obtenir en 1983 (1) la première grossesse puis en 1984 (2) la première naissance issue d'un don d'ovocytes. Ensuite, l'utilisation d'ovocytes congelés en 1986 (3) puis vitrifiés en 1999 (4) a également eu des issues favorables.

En France, ce sont les centres autorisés au don de gamètes (autorisation délivrée par l'Agence Régionale de Santé) qui sont chargés de la gestion des dons de gamètes et de l'accompagnement des couples receveurs (5). La majorité de ces centres sont regroupés au sein de la fédération des CECOS (Centre d'Études et de Conservation des Œufs et du Sperme). Le premier CECOS a été créé en 1973 par le Pr Georges David, à l'hôpital du Kremlin Bicêtre à Paris. Il existe actuellement 31 CECOS sur le territoire français.

Les indications du don d'ovocytes sont représentées majoritairement par l'insuffisance ovarienne prématurée et la baisse de la réserve ovarienne. Sont éligibles également, les couples à risque de transmettre une maladie grave à leur descendance ou en échec d'assistance médicale à la procréation intraconjugale, après discussion au cas par cas (6).

L'AMP (Assistance Médicale à la Procréation) avec tiers donneur est régie par les lois de bioéthiques de 1994, 2004, 2011 et 2021 (7–10) et est encadrée par l'Agence de biomédecine (11). Le don est soumis à trois grands principes : le volontariat, l'anonymat et la gratuité.

Suite à la révision de la loi de bioéthique promulguée en août 2021 (10), les enfants issus d'une AMP avec tiers donneur auront la possibilité, à leur majorité, d'avoir accès à leurs origines. Néanmoins, le principe fondamental d'anonymat persiste puisque toute autre personne que l'enfant issu du don de gamètes ne pourra avoir accès à l'identité du donneur et inversement le donneur n'aura pas d'information sur la personne qui recevra son don.

D'autre part, l'AMP s'est élargie à toutes les femmes en âge de procréer avec la possibilité d'obtenir un double don de gamètes.

Enfin, depuis le 29 septembre 2021 (12), « l'utilisation de gamètes prélevés ou conservés à des fins d'AMP et le transfert d'embryons, peut être réalisé jusqu'au 45^{ème} anniversaire de la femme qui a vocation à porter l'enfant et jusqu'au 60^{ème} anniversaire de l'homme ou de la femme qui n'a pas vocation à porter l'enfant ».

Antérieurement, la sécurité sociale prévoyait une exonération du ticket modérateur pour les couples en parcours d'AMP avec une limite d'âge fixée à 43 ans pour la femme et 60 ans pour l'homme.

Après avoir été acceptés dans le parcours de don d'ovocytes par une commission d'AMP, les couples receveurs doivent constituer leur dossier administratif, souvent auprès d'un CECOS, et signer, auprès d'un notaire, un consentement en vue d'AMP avec tiers donneur. Une fois leur inscription effectuée, le délai d'attente actuel est d'environ 1 à 2 ans en France (13).

D'après les derniers chiffres de 2019 (14), le don d'ovocytes représente en France :

- ◇ 836 donneuses
- ◇ 3974 couples en attente d'un don d'ovocytes
- ◇ 1262 couples qui ont pu recevoir un don d'ovocytes
- ◇ 409 naissances vivantes

Cependant, le nombre de donneuses, en légère augmentation depuis quelques années, est insuffisant pour satisfaire la demande de tous ces couples en attente, d'autant que les donneuses n'effectuent en général qu'un seul don (15). Afin d'y remédier, l'Agence de biomédecine a mis en place un plan pour la procréation, l'embryologie et la génétique humaine qui vise l'autosuffisance en matière de don de gamètes d'ici 2022 (16).

Il existe très peu de références bibliographiques relatives à l'arrêt du parcours de don d'ovocytes aussi bien en France qu'à l'étranger. La majorité des données disponibles concernent les taux de succès en termes de grossesses ou de naissances vivantes soit par ponction ovocytaire soit par transfert (15,17–19).

La demande de don d'ovocytes est en perpétuelle augmentation depuis quelques années avec une augmentation plus faible du nombre de donneuses, entraînant de longs délais d'attente. Savoir pour quelles raisons les couples cessent leur parcours de don d'ovocytes semble pertinent afin de pouvoir améliorer leur prise en charge à l'avenir.

L'objectif principal de cette étude était ainsi de déterminer les causes d'arrêt en don d'ovocytes et leur fréquence respective, hors naissance vivante par don au CHU de Lille.

Les objectifs secondaires étaient, tout d'abord, de connaître le nombre de couples ayant quitté le parcours de don à l'issue d'une naissance vivante par don d'ovocytes au CHU de Lille et de mettre en évidence le délai médian pour l'obtention de cette grossesse.

Ensuite, nous avons cherché à comparer le groupe arrêt sans naissance vivante issue de don d'ovocytes, au groupe arrêt avec obtention d'une naissance vivante grâce au don d'ovocytes.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux grossesses spontanées. Nous voulions savoir dans quel délai et à quelle fréquence, après l'inscription en don d'ovocytes, une grossesse spontanée était survenue.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective et monocentrique, menée au CHU de Lille, dans le service de médecine et biologie de la reproduction, d'août 2020 à avril 2021.

Le don d'ovocytes est proposé à Lille depuis 1996. Les données relatives au don d'ovocytes de 1996 à 2005 sont partielles et les dons étaient peu fréquents. C'est la raison pour laquelle il a été décidé de traiter les données concernant le don d'ovocytes au CHU de Lille de 2005 à 2021.

A partir des données du CECOS de Lille et des fiches d'inscription en don d'ovocytes, les couples receveurs ou demandeurs de don d'ovocytes qui ont arrêté le parcours de don entre le 1er janvier 2005 et le 29 avril 2021, ont été sélectionnés. Cela concerne 394 couples dont les femmes étaient âgées de 20 à 41 ans au moment de leur inscription en don d'ovocytes.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : tous les couples, après acceptation en parcours de don d'ovocytes par la commission d'AMP du CHU de Lille, ayant quitté le parcours de don d'ovocytes entre le 01 janvier 2005 et le 29 avril 2021.

Les critères de non inclusion étaient les suivants : les couples ayant stoppé leur parcours après acceptation en commission d'AMP mais avant même leur inscription définitive au CECOS et les couples dont la cause d'arrêt n'était pas connue (un couple).

Les critères d'exclusion étaient les suivants : le démarrage et/ou le retrait du parcours de don d'ovocytes avant le 01 janvier 2005 et après le 29 avril 2021.

Les informations relatives au devenir de ces couples ont été retrouvées grâce aux logiciels JFIV et SILLAGE du CHU de Lille ainsi qu'aux dossiers médicaux des patientes et aux archives du CECOS si nécessaire.

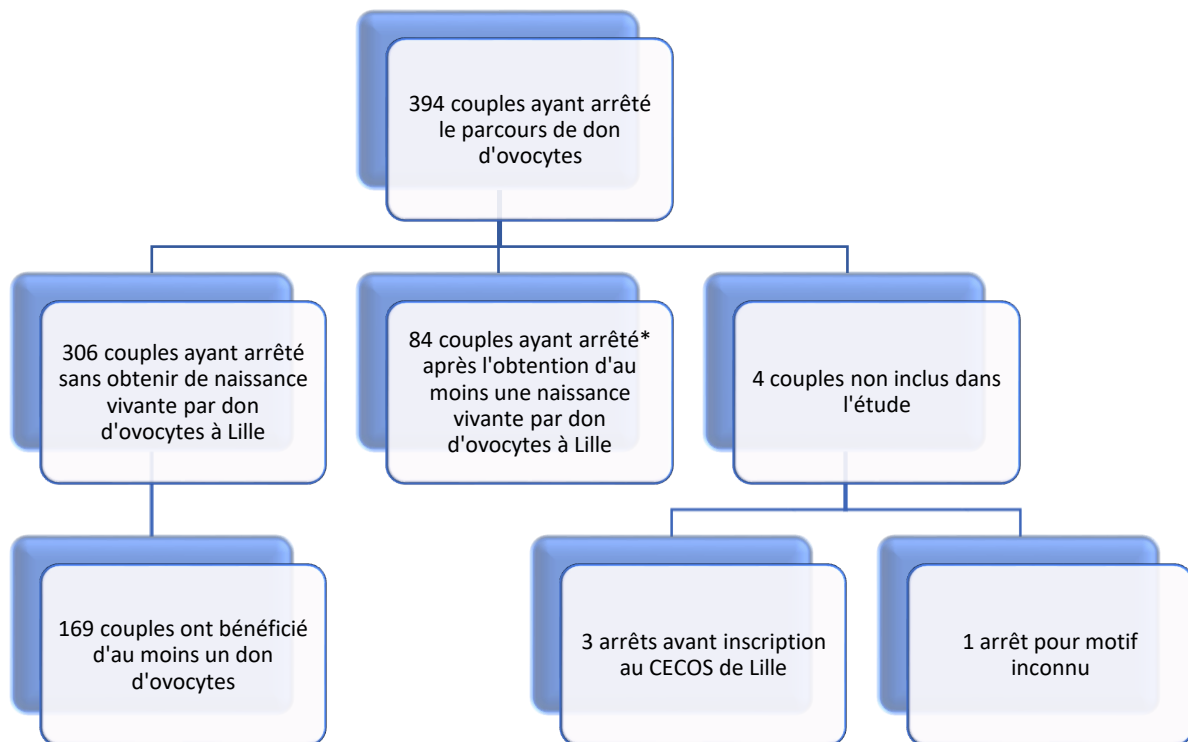
Le consentement des couples a été recueilli selon le principe de non-opposition.

Les données récoltées ont été saisies et anonymisées sur un fichier Excel. Celui-ci était stocké sur un réseau privé, le réseau X. Ce fichier était sécurisé par un mot de passe.

Ces données récoltées concernaient :

- ◇ L'âge de la patiente à l'inscription et à l'arrêt
- ◇ Le nombre de dons d'ovocytes reçus
- ◇ Le délai d'obtention du 1^{er} don d'ovocytes depuis l'inscription
- ◇ La cause d'arrêt
- ◇ L'indication de don d'ovocytes
- ◇ L'obtention ou non d'une naissance vivante à l'issue du don d'ovocytes
 - Si oui : Délai d'obtention de cette grossesse depuis l'inscription

La population de l'étude est représentée par la figure 1.



* Sur leur demande pour la majorité

Figure 1. Diagramme de flux

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce aux logiciels Microsoft Excel et IBM SPSS (Statistical Package for the Social Science, version 22).

Les variables qualitatives ont été exprimées sous la forme d'une fréquence ou d'un pourcentage et comparées par un test de Khi-deux ou de Fisher selon leurs effectifs. Les variables quantitatives quant à elles, étaient exprimées en termes de médiane, avec un intervalle de confiance à 95% autrement dit avec le 5^{ème} et le 95^{ème} percentile. Afin de réaliser une comparaison entre le groupe sans naissance et avec naissance vivante issue de don d'ovocytes, nous avons utilisé un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Une valeur de p inférieure au risque alpha de 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

Résultats :

Le tableau 1 récapitule les caractéristiques des 390 couples inclus dans l'étude.

	Médiane [IC 95%] puis n (%)
Age patiente	N = 390
A l'inscription	33 [32.6-33.4]
A l'arrêt	38 [37.6-38.4]
Parcours don d'ovocytes	N = 390
Durée en années	4 [3.8-4.2]
Délai obtention du 1er don d'ovocytes	N = 253
En mois	27 [25.4-28.6]
Rang don d'ovocytes	N = 253
1	122 (48,2%)
2	89 (35,2%)
3	35 (13,8%)
4	7 (2,8%)

Tableau 1. Population de l'étude

Parmi les 306 couples ayant arrêté le parcours de don d'ovocytes sans avoir obtenu de naissance vivante en don d'ovocytes, 169 couples ont bénéficié d'au moins un don d'ovocytes soit 55% de ces couples. De fait, 137 couples soit 45% des couples ont arrêté le parcours sans recevoir de don d'ovocytes dans le centre de Lille. Au total, ce sont 253 couples sur 390 qui ont bénéficié d'au moins un don d'ovocytes soit 65% des couples de l'étude.

L'étiologie majoritairement retrouvée d'arrêt de prise en charge des couples, hors grossesse par don d'ovocytes au CHU de Lille, est l'échec après plusieurs dons d'ovocytes dans 18,30% des cas (n=56), l'échec de don d'ovocytes étant défini par l'absence de naissance vivante à l'issue d'au moins 3 transferts embryonnaires frais et congelés au stade J2/J3.

Les différentes causes d'arrêt sont présentées dans la figure 2.

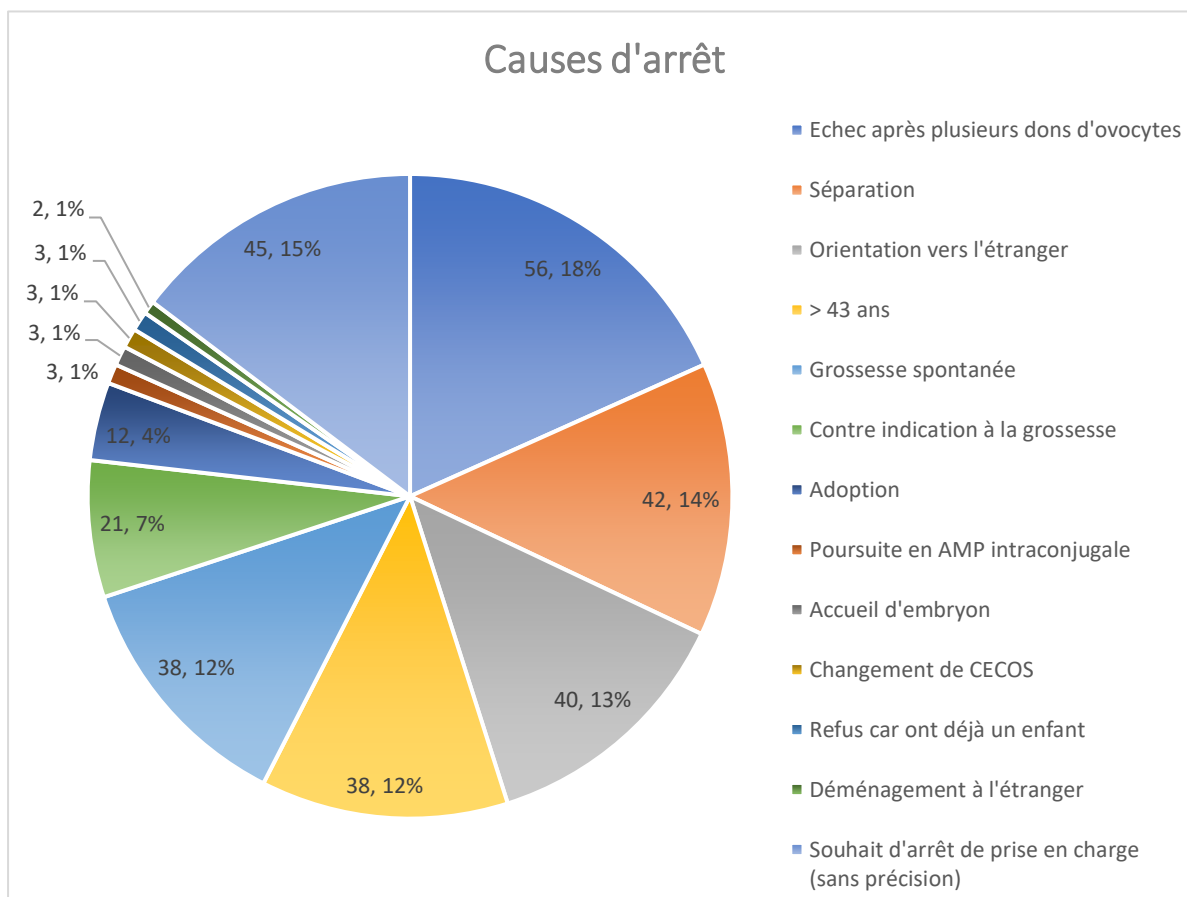


Figure 2. Répartition des causes d'arrêt en valeurs et pourcentages

Le souhait émis par les couples de se désinscrire du parcours de don d'ovocytes est la seconde cause la plus fréquente. Dans de rares cas, nous avons pu retrouver des explications d'ordre notamment psychologique. Les couples décrivaient un parcours trop long, difficile à supporter avec parfois des retentissements familiaux, sociaux et professionnels.

De même, en ce qui concerne les 21 couples qui ont été secondairement récusés devant des contre-indications à la grossesse, les causes principalement retracées étaient les suivantes : fort risque cardiovasculaire ou maladies chroniques contre-indiquant la stimulation ovarienne et la prescription d'œstrogènes.

Dans un contexte de demande croissante de dons d'ovocytes et un nombre de donneuses insuffisant pour y répondre favorablement, 3 couples, récemment inscrits, ont été éconduits secondairement du fait qu'ils avaient déjà un enfant.

Parmi les 390 couples de l'étude, 84 d'entre eux ont vu leur parcours de don d'ovocytes s'achever par l'obtention d'au moins une naissance vivante. Le délai médian d'obtention de la grossesse ayant abouti à la naissance d'un enfant vivant issu de don était de 31 mois soit l'équivalent de 2 ans et 7 mois.

La figure 3 représente le délai d'obtention, à partir de leur inscription, en mois, d'une grossesse avec naissance vivante pour ces différents couples.

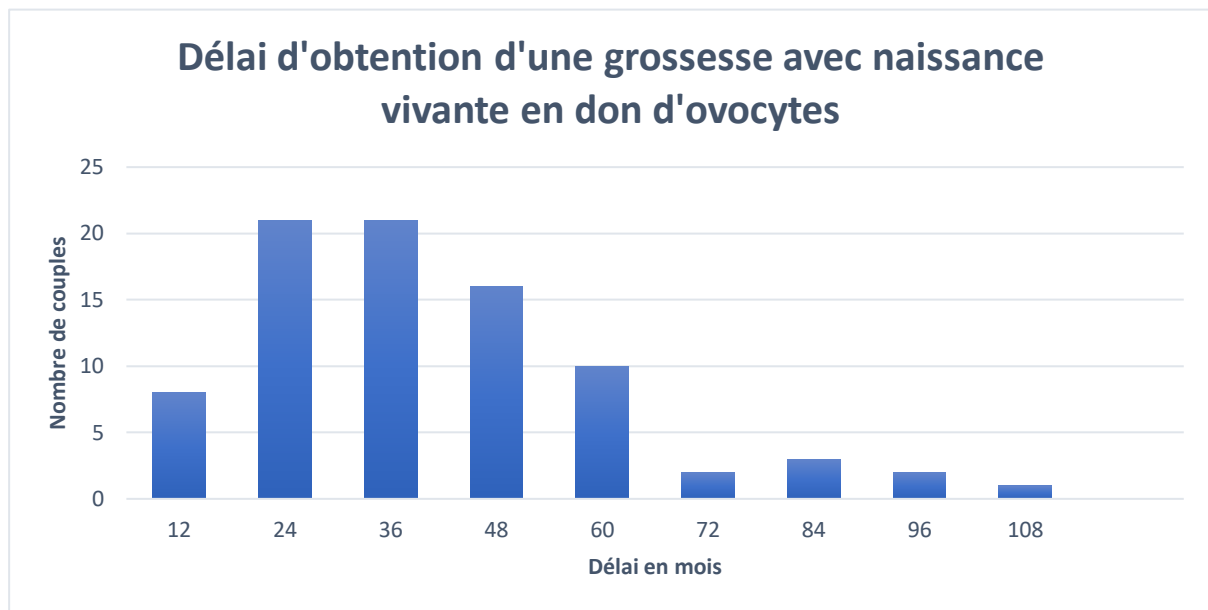


Figure 3. Délai d'obtention en mois d'une grossesse avec naissance vivante en don d'ovocytes au CHU de Lille

Secondairement, 11 couples ont demandé un autre don d'ovocytes dans le cadre d'un nouveau projet parental. Parmi eux, 9 couples ont bénéficié d'un don supplémentaire et 2 couples ont bénéficié de 2 dons d'ovocytes supplémentaires. Au total, ce sont 8 couples qui ont obtenu une deuxième naissance vivante en don d'ovocytes au CHU de Lille.

Le tableau 2 compare les groupes sans et avec naissance vivante issue d'un don d'ovocytes dans leur globalité c'est-à-dire que les couples qui n'ont pas reçu de don d'ovocytes sont inclus dans ce tableau.

Médiane [IC 95%]	Groupe sans naissance vivante issue de don d'ovocytes (n=306)	Groupe avec naissance vivante issue de don d'ovocytes (n=84)	p
Age ♀ inscription	33 [32,5-33,5]	33 [32-34]	0,62
Age ♀ arrêt	37 [36,5-37,5]	38 [37,2-38,8]	0,11
Durée parcours don d'ovocytes en années depuis la 1^{ère} demande	3 [2,7-3,3]	5 [4,4-5,6]	0,00002

Tableau 2. Comparaison des 2 groupes

La durée du parcours de don d'ovocytes était significativement plus longue dans le groupe avec naissance vivante issue de don d'ovocytes comparativement à l'autre groupe.

Le tableau 3 compare les couples qui ont reçu au moins un don d'ovocytes. Cent soixante-neuf couples sur les 306 couples du groupe sans naissance vivante issue de don d'ovocytes ont reçu au moins un don d'ovocytes soit 55% des cas.

Médiane [IC 95%]	Groupe sans naissance vivante ayant reçu au moins un don d'ovocytes (n=169)	Groupe avec naissance vivante issue de don d'ovocytes (n=84)	p
Nombre don d'ovocytes	2 [1,9-2,1]	1 [0,85-1,1]	0,065
Délai obtention 1^{er} don d'ovocytes en mois	28 [26,2-29,8]	25 [21,9-28]	0,39

Tableau 3. Comparaison des couples ayant reçu au moins un don d'ovocytes

Les causes ayant amené les couples à être pris en charge en don d'ovocytes, sont énumérées dans le tableau 4 et représentées dans la figure 4.

Dans notre étude, nous avons dénombré sept causes différentes. La plus représentée est l'insuffisance ovarienne prématurée.

Pour deux couples du groupe sans naissance vivante en don d'ovocytes, l'étiologie n'a pas été retrouvée.

Étiologies	Total	Groupe sans naissance vivante (n=304)	Groupe avec naissance vivante (n=84)	p
Insuffisance ovarienne prématurée (IOP)	120	88 (29%)	32 (38%)	0,14
Baisse de la réserve ovarienne (BRO)	107	82 (27%)	25 (30%)	0,71
Endométriose pelvienne profonde (EPP)	64	54 (18%)	10 (12%)	0,26
Génétique	27	23 (7,5%)	4 (5%)	0,47
Syndrome de Turner	26	20 (6,5%)	6 (7%)	1
Échec d'AMP intraconjugale	26	24 (8%)	2 (2%)	0,08
Annexectomie	18	13 (4%)	5 (6%)	0,55

Tableau 4. Comparaison des étiologies de prise en charge en don d'ovocytes dans les 2 groupes

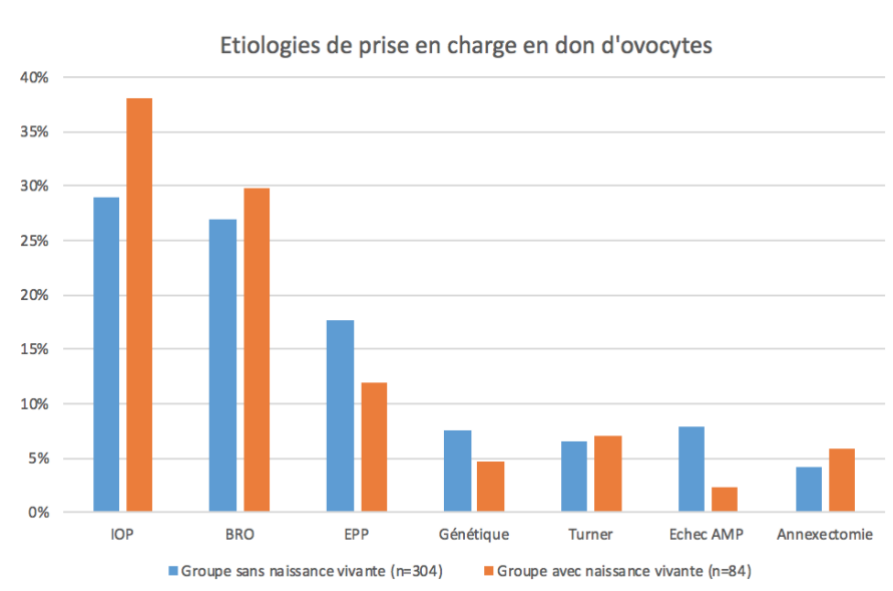


Figure 4. Comparaison des étiologies de prise en charge en don d'ovocytes dans les 2 groupes

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes.

La figure 5 représente le délai d'obtention, en mois, d'une grossesse spontanée chez les couples demandeurs de don d'ovocytes.

Parmi les 306 couples ayant arrêté le parcours de don d'ovocytes sans réussir à obtenir une naissance vivante par don dans notre centre, 38 femmes ont obtenu une grossesse spontanément soit 12% de ces couples.

Concernant le délai de conception spontanée de ces couples, nous ne disposons que de 28 données sur 38. Le délai médian pour parvenir à cette grossesse depuis l'inscription en don d'ovocytes était de 13.5 mois soit un peu plus d'un an.

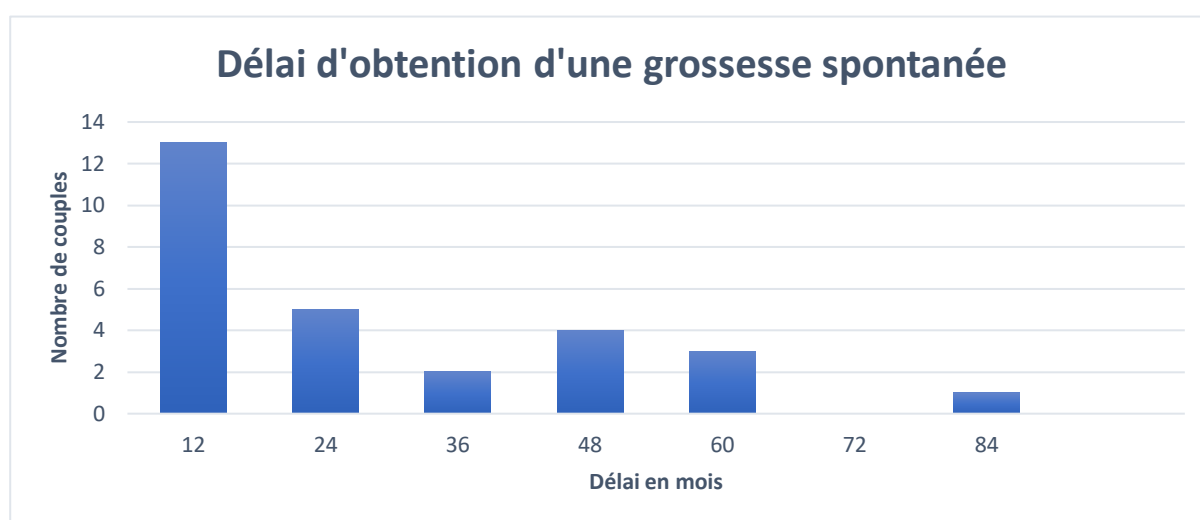


Figure 5. Délai d'obtention en mois d'une grossesse spontanée

Au total, au minimum 40% des couples ont obtenu au moins une naissance vivante.

Le tableau 5 récapitule le nombre de couples ayant obtenu au moins une naissance vivante et par quel procédé.

	Don ovocytes CHU Lille	Grossesse spontanée	Don ovocytes étranger	Total
Nombre couples (n)	84	38	33	155
Fréquence (%)	21,5%	10%	8,5%	40%

Tableau n°5 : Couples ayant obtenu au moins une naissance vivante

Discussion :

La force de cette étude repose sur le fait que la taille de notre population est conséquente et qu'il existe très peu d'études, à notre connaissance, recensant les différentes causes d'arrêt en parcours de don d'ovocytes et leur fréquence respective. Seules des données non publiées issues d'une enquête menée par le CECOS d'Aquitaine, entre 2005 et 2009, ont été retrouvées. Sur 270 couples inscrits en don d'ovocytes, ils ont constaté que 99 couples, soit 37% d'entre eux, ne bénéficiaient pas d'une prise en charge en don d'ovocytes soit parce qu'ils étaient récusés soit parce qu'ils souhaitaient abandonner. Les causes d'abandon retrouvées étaient les suivantes : séparation, adoption, grossesse spontanée ou départ à l'étranger. La part de couples ayant souhaité abandonner parmi les 99 couples n'était pas connue. En comparaison au CHU de Lille, entre 2007 et 2021, ce sont 609 couples qui ont été pris en charge en don d'ovocytes et 285 couples qui ont arrêté leur parcours avant l'obtention d'une naissance vivante par don d'ovocytes au CHU de Lille ce qui représente 47% d'arrêts. Les données concernant le nombre de couples inscrits entre 2005 et 2007 étant partielles, elles n'ont pas été prises en compte.

A contrario, la littérature concernant les couples cessant leur parcours d'AMP intraconjugale avant l'obtention d'une naissance vivante par ce biais est riche. En France, le taux d'arrêt oscille entre 46 à 58% (20,21). A l'international (22–33), il oscille entre 15,4%, en Nouvelle-Zélande, pour le taux le plus faible (23) et 72,3%, en Belgique, pour le taux le plus élevé (24). Ces variations peuvent s'expliquer par des définitions différentes de l'arrêt prématuré en termes de temporalité, incluant ou non les grossesses spontanées, par des populations qui peuvent varier notamment en termes d'âge féminin ou encore en fonction des méthodes de recueil utilisées. Afin que les résultats soient les plus cohérents possible, nous avons sélectionné quand cela était possible, le taux d'abandon cumulé après le 3^{ème} cycle de FIV. En comparaison, le taux d'arrêt prématuré des couples en cours d'insémination intra-utérine avec tiers donneur en Nouvelle-Zélande est de 44% (34). Au total, nos résultats sont concordants avec ceux de l'insémination intra-utérine avec don de spermatozoïdes (47% vs 44%) ainsi qu'avec les données françaises (47 vs 46-58%) et internationales (47% vs 15,4-72,3%) des couples en AMP intraconjugale.

Dans les pays où l'AMP est, au moins en partie, à la charge des couples, l'une des principales causes de cessation se rapporte aux difficultés financières. En Angleterre (30), cela concerne 23% des couples qui interrompent leurs cycles de FIV. En Inde, les arrêts pour problèmes financiers représentent 62,5% des causes d'arrêt dans l'étude de Mohanty et al (31). En France, les difficultés financières freineraient les couples souhaitant une poursuite de leur parcours en don d'ovocytes à l'étranger.

Concernant les 306 couples du groupe arrêt sans obtention d'une naissance vivante en don d'ovocytes au CHU de Lille, leur parcours a cessé pour divers motifs. Le plus fréquent étant l'échec après plusieurs dons d'ovocytes. Dans notre étude, les couples concernés ont effectué au moins 3 transferts embryonnaires.

Sur le territoire français les pratiques en termes de nombre de don d'ovocytes attribués, de nombre de transferts embryonnaires et de stade des embryons transférés sont assez hétérogènes. Elles répondent à une dynamique de disponibilité de dons au niveau local et au fil du temps.

Plusieurs études ont été menées dans le but d'améliorer les résultats en matière de grossesse par don d'ovocytes (35–37). Cependant, à l'heure actuelle, il ne s'agit que de perspectives. Il n'y a pas de preuve en faveur de la supériorité d'un protocole par rapport aux autres et donc pas de recommandation en ce sens.

Le souhait émanant des couples de stopper leur prise en charge dans notre centre peut être relié au stress ou de façon plus précise au « *fardeau psychologique et physique porté par les couples* » décrit dans la littérature internationale en FIV/ICSI intraconjugale. Cette raison représente 15 à 46% des arrêts (21,22,25,30,32,33,38–46).

En comparaison, le taux d'arrêt des couples en cours d'insémination intra-utérine avec tiers donneur pour cette même raison est de 7,9% (34).

Les résultats de notre étude sont discordants sur ce point car plus élevé qu'en don de spermatozoïdes (15% vs 7,9%) et à la limite inférieure des données internationales en FIV/ICSI intraconjugale (15% vs 15-46%).

Plusieurs études (47–49) ont démontré que le plus difficile à vivre pour les patients en FIV/ICSI intraconjugale est l'attente entre le transfert embryonnaire et le test de grossesse.

La séparation représente 0 à 17% des causes d'arrêt dans la littérature (21,25,38,45,50). De façon plus large, les difficultés conjugales concernent 11,6 à 16,7% des couples cessant leur parcours d'AMP intraconjugale (29,32,33,43,46).

Ces données sont concordantes avec les résultats de notre étude (14% vs 0-17% pour la séparation et 11,6-16,7% pour les difficultés relationnelles).

A contrario, les couples qui se séparent en cours d'insémination intra-utérine avec tiers donneur (34) sont moindres puisqu'ils représentent 4,8% des arrêts.

Dans le but d'accomplir leur projet parental, 14% des couples du groupe sans naissance vivante issue d'un don d'ovocytes au CHU de Lille se sont orientés vers des cliniques de fertilité à l'étranger. Les donneuses d'ovocytes perçoivent une compensation financière dans ces centres. Les dons d'ovocytes y sont plus nombreux et donc le délai d'attente est le plus souvent réduit par rapport au délai français qui est en moyenne d'un à deux ans actuellement.

La possibilité d'obtenir une grossesse spontanée en cas de diagnostic de baisse de la réserve ovarienne voire d'insuffisance ovarienne prématurée est connue depuis plusieurs années (51–53). Dans une étude française de 2004, sur une population de 518 patientes en attente de don d'ovocytes, ils ont répertoriés 27 grossesses spontanées (5,2%) pour un âge moyen de 34 ans (54). Dans la littérature, on retrouve des chances de grossesses spontanées de 5 à 10% pour ces femmes avec un diagnostic de baisse de la réserve ovarienne voire d'insuffisance ovarienne prématurée (55).

Dans notre étude, une grossesse spontanée menée à terme est survenue chez 38 couples soit 12,4% des couples du groupe sans naissance vivante issue d'un don d'ovocytes au CHU de Lille et 10% de l'ensemble des couples de l'étude. Rappelons que dans notre étude, le délai moyen pour l'obtention d'une grossesse spontanée est de 13,5 mois.

On retrouve des taux similaires en AMP intraconjugale (25,27,32,33,41,43,50,56–58) avec 4 à 19% de grossesses spontanées pour les couples ayant stoppés leur parcours. Il en est de même pour l'insémination intra-utérine avec tiers donneur puisque Danesh-Meyer et al (34) en dénombrent 9%.

Il est donc légitime de se demander s'il n'est pas important de donner aux couples demandeurs un délai d'attente d'environ 1 an afin de leur laisser des chances d'obtenir une grossesse spontanée. Notre questionnement est conforté par une étude menée au Pays-Bas sur 674 femmes sur liste d'attente pour une première FIV intraconjugale entre 2000 et 2003 (43) qui montre que 94% des grossesses spontanées surviennent dans les 3 mois après l'inscription des couples sur la liste d'attente. La liste d'attente correspond ici au délai entre le moment où l'indication de FIV est posée, c'est à dire à réception du bilan de fertilité du couple, et le début de la stimulation ovarienne en vue d'une FIV ; il est d'en moyenne 6 mois au Pays Bas. Ce rapport suggère que des facteurs psychologiques comme le soulagement du stress après avoir été placé sur la liste d'attente pourraient avoir un effet bénéfique, ils parlent de chances de grossesse durant la « waiting list period ».

De plus, Kupka et al. (58) ont mis en évidence un délai moyen entre la cessation de l'AMP intraconjugale et la grossesse spontanée de 19 mois. Ils ont également démontré que 84% des grossesses spontanées surviennent dans les 2 années qui suivent l'arrêt de l'AMP. Osmanagaoglu et al. (57) retrouvent un taux cumulé de grossesse spontanée de 12,5% après 36 mois d'arrêt de l'AMP intraconjugale.

La proportion de couples s'orientant vers l'adoption dans notre étude (4%) est moindre par rapport aux couples en AMP intraconjugale où l'adoption représente 2,4 à 23% des cas d'arrêt et par rapport aux 12,7% des cas en insémination intra-utérine avec tiers donneur (34).

Cependant, les couples n'ont pas été réinterrogés à distance de l'arrêt du parcours de don d'ovocytes en France. Certains couples ont pu s'orienter dans un second temps vers l'adoption ou l'étranger.

Le taux de patientes récusées pour raison médicale est de 7% dans notre étude, ce qui est concordant avec les 6% de couples récusés en cours d'insémination intra-utérine avec tiers donneur (34). Cependant, notre taux de 7% se trouve dans la fourchette basse des 2 à 27% des couples récusés en cours d'AMP intraconjugale (22,27,32,33,38,41,43-45). Les raisons retrouvées dans la littérature sont les suivantes : contre-indication à la grossesse ou aux traitements, faible pronostic ou encore maladie systémique.

Les couples qui cessent leur parcours en AMP intraconjugale le font dans 1,3 à 27% des cas pour s'orienter vers un autre centre d'AMP (21,22,24,25,28,29,38,40,41,50). En comparaison, dans notre étude, ils sont 1% à changer de CECOS et 1% à déménager à l'étranger. Le rationnel peut être le fait qu'il existe moins de CECOS que de centres d'AMP.

Les limites de notre étude sont liées aux possibles biais « effet centre » et « biais d'information et de classement » relatifs aux caractéristiques monocentrique et rétrospective de l'étude.

Étant donné son caractère monocentrique, notre étude possède une faible validité externe. Les résultats ne sont donc peut-être pas transposables aux autres centres de don de France.

De plus, les données ont majoritairement été extraites des dossiers médicaux des patientes, il n'est pas impossible qu'il y ait des données manquantes ou incorrectement retranscrites.

En définitive, ce sont 306 couples sur les 390 qui ont quitté le parcours de don d'ovocytes du CHU de Lille sans obtenir de naissance vivante par ce moyen. Cela représente 78.5 % des arrêts totaux. Toutefois, 40% de l'ensemble des couples de l'étude ont obtenu au moins une naissance vivante (n=155). Près de la moitié d'entre eux (54,2%) y sont parvenus par un don d'ovocytes au CHU de Lille, près d'un quart d'entre eux (24,5%) par une grossesse spontanée et 21,3% d'entre eux par un don d'ovocytes à l'étranger.

Dans une optique d'amélioration des pratiques et des résultats, il y aurait un intérêt à réduire le délai de prise en charge des couples demandeurs de don d'ovocytes et à augmenter le nombre d'ovocytes attribués à chaque couple en attente d'un don. Afin d'y remédier, les solutions envisageables sont bien sûr une augmentation du nombre de donneuses de gamètes ou une majoration du nombre de dons par donneuse c'est-à-dire envisager un 2^{ème} don.

D'autre part, dans la littérature plusieurs pistes sont suggérées afin de limiter le nombre d'arrêts prématurés notamment attribuables au « fardeau psychologique et/ou physique ». Il est proposé d'augmenter l'offre de soutien psychologique (21,23,42,59) par des consultations rendues plus accessibles (22,33) ou des groupes de soutien (39) ou encore de dépister précocement la vulnérabilité psychosociale des couples (41,60). Il est également préconisé d'informer et éduquer les patients sur leurs chances réelles et individualisées de grossesse (30,61) ainsi que sur les alternatives au projet parental (33) afin de les préparer aux obstacles psychologiques et physiques (28).

Conclusion :

La cause d'arrêt majoritaire en parcours de don d'ovocytes, hors naissance vivante par don au CHU de Lille, est l'échec après plusieurs dons d'ovocytes représentant 18% des cas dans notre étude. Le souhait d'arrêt de prise en charge émanant des couples correspond à 15% des cas. La séparation concerne 14% des couples. Treize pourcents des couples s'orientent vers l'étranger dans le but d'obtenir une grossesse par don de gamètes. Une grossesse spontanée est survenue chez 12% des couples tandis que 12% des femmes ont dû stopper leur parcours à leur 43^{ème} anniversaire. Enfin, la contre-indication médicale à la grossesse, l'adoption, la poursuite de l'AMP intraconjugale, l'accueil d'embryon, le changement de centre de dons, le déménagement à l'étranger, les couples refusés récemment devant la pénurie de donneuses car ils ont déjà un enfant représentent chacun moins de 10% des cas.

Des études supplémentaires permettront de savoir si ces résultats sont transposables aux autres centres de dons français notamment en termes de pratiques d'inclusion et d'exclusion des personnes en attente d'un don ainsi qu'en termes de pratiques de transferts embryonnaires d'une part. D'autre part, elles pourront permettre d'améliorer la prise en charge des couples demandeurs de don d'ovocytes. Enfin, il serait également pertinent de réaliser une enquête à distance de ces couples afin d'évaluer la réalité de l'arrêt du projet parental (nombre de couples réalisant secondairement une adoption ou un don d'ovocytes à l'étranger).

Bibliographie :

1. Trounson A, Leeton J, Besanko M, Wood C, Conti A. Pregnancy established in an infertile patient after transfer of a donated embryo fertilised in vitro. Br Med J Clin Res Ed. 12 mars 1983;286(6368):835-8.
2. Lutjen P, Trounson A, Leeton J, Findlay J, Wood C, Renou P. The establishment and maintenance of pregnancy using in vitro fertilization and embryo donation in a patient with primary ovarian failure. Nature. janv 1984;307(5947):174-5.
3. Chen C. Pregnancy after human oocyte cryopreservation. The Lancet. 19 avr 1986;327(8486):884-6.
4. Kuleshova L, Gianaroli L, Magli C, Ferraretti A, Trounson A. Birth following vitrification of a small number of human oocytes: Case Report. Hum Reprod. 1 déc 1999;14(12):3077-9.
5. Les CECOS. CECOS. <https://www.cecros.org/les-cecros/>
6. Letur-Könirsch H. Don d'ovocytes en France et bilan national (GEDO). Dispositions différentielles européennes. Gynécologie Obstétrique Fertil. févr 2004;32(2):108-15.
7. Loi n° 94-653 du 29 juillet 1994 relative au respect du corps humain. juill 29, 1994. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000000549619>
8. LOI n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique. 2004-800 août 6, 2004. <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000441469/>
9. LOI n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique (1). 2011-814 juill 7, 2011. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000024323102>
10. LOI n° 2021-1017 du 2 août 2021 relative à la bioéthique (1). 2021-1017 août 2, 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043884384>
11. Dons d'ovocytes et de spermatozoïdes : campagne nationale - Agence de la biomédecine. Agence de biomédecine. 2020. <https://www.agence-biomedecine.fr/Dons-d-ovocytes-et-de-spermatozoides-campagne-nationale-d-information-et-de>
12. Décret n° 2021-1243 du 28 septembre 2021 fixant les conditions d'organisation et de prise en charge des parcours d'assistance médicale à la procréation. 2021-1243 sept 28, 2021. <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000044111531>
13. Le Lannou D, Griveau J-F, Veron E, Jaffre F, Jouve G, Descheemaeker V, et al. Pour un don d'ovocytes à la française. Gynécologie Obstétrique Fertil. janv 2010;38(1):23-9.
14. Agence de la biomédecine. <https://rams.agence-biomedecine.fr/don-dovocytes-0>

15. Letur H. État des pratiques du don d'ovocytes en France et en Europe: Don d'ovocytes en France et en Europe. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 déc 2007;36(8):727-37.
16. Trois plans d'actions ministériels - Agence de la biomédecine. 2021. <https://www.agence-biomedecine.fr/Plans-ministeriels>
17. Delesalle A-S, Robin G, Thomas-Desrousseaux P, Dewailly D, Catteau-Jonard S. Anti-Müllerian hormone serum level and other markers associated with pregnancy outcome in oocyte donation. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 19 janv 2016;14:4.
18. Kawwass JF, Monsour M, Crawford S, Kissin DM, Session DR, Kulkarni AD, et al. Trends and Outcomes for Donor Oocyte Cycles in the United States, 2000–2010. *JAMA.* 11 déc 2013;310(22):2426-34.
19. Mantzavinos T, Dimitriadou F, Kanakas N, Rizos D, Arvaniti K, Voutsina K. Pregnancy results after ovum donation following one to seven embryo transfers. *Fertil Steril.* 1 nov 1996;66(5):765-8.
20. de La Rochebrochard E, Soullier N, Peikrishvili R, Guibert J, Bouyer J. High in vitro fertilization discontinuation rate in France. *Int J Gynecol Obstet.* 2008;103(1):74-5.
21. Walschaerts M, Bujan L, Parinaud J, Mieusset R, Thonneau P. Treatment discontinuation in couples consulting for male infertility after failing to conceive. *Fertil Steril.* avr 2013;99(5):1319-23.
22. Domar AD, Smith K, Conboy L, Iannone M, Alper M. A prospective investigation into the reasons why insured United States patients drop out of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril.* sept 2010;94(4):1457-9.
23. McDowell S, Murray A. Barriers to continuing in vitro fertilisation--why do patients exit fertility treatment? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* févr 2011;51(1):84-90.
24. De Neubourg D, Bogaerts K, Anagnostou E, Autin C, Blockeel C, Coetsier T, et al. Evolution of cumulative live birth and dropout rates over six complete IVF/ICSI cycles: a large prospective cohort study. *Reprod Biomed Online.* avr 2021;42(4):717-24.
25. Khalili MA, Kahraman S, Gurol Ugur M, Agha-Rahimi A, Tabibnejad N. Follow up of infertile patients after failed ART cycles: a preliminary report from Iran and Turkey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2012;161(1):38-41.
26. Malcolm CE, Cumming DC. Follow-up of infertile couples who dropped out of a specialist fertility clinic. *Fertil Steril.* févr 2004;81(2):269-70.
27. Land JA, Courtar DA, Evers JLH. Patient dropout in an assisted reproductive technology program: implications for pregnancy rates. *Fertil Steril.* 1 août 1997;68(2):278-81.

28. Kreuzer V, Kimmel M, Schiffner J, Czeromin U, Tandler-Schneider A, Krüssel J-S. Possible Reasons for Discontinuation of Therapy: an Analysis of 571 071 Treatment Cycles From the German IVF Registry. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* oct 2018;78(10):984-90.
29. Huppelschoten AG, van Dongen AJCM, Philipse ICP, Hamilton CJCM, Verhaak CM, Nelen WLDM, et al. Predicting dropout in fertility care: a longitudinal study on patient-centredness. *Hum Reprod.* 1 août 2013;28(8):2177-86.
30. Rajkhowa M, Mcconnell A, Thomas GE. Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. *Hum Reprod.* 1 févr 2006;21(2):358-63.
31. Mohanty N, Mohanty I, Boricha B, Jadhav P, Kulkarni G. Survey of reasons for discontinuation from in vitro fertilization treatment among couples attending infertility clinic. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(4):249.
32. Brandes M, van der Steen JOM, Bokdam SB, Hamilton CJCM, de Bruin JP, Nelen WLDM, et al. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. *Hum Reprod.* 1 déc 2009;24(12):3127-35.
33. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? a cohort study. *Fertil Steril.* 1 févr 2004;81(2):258-61.
34. Danesh-Meyer HV, Gillett WR, Daniels KR. Withdrawal from a Donor Insemination Programme. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1993;33(2):187-90.
35. Altmäe S, Mendoza-Tesarik R, Mendoza C, Mendoza N, Cucinelli F, Tesarik J. Effect of Growth Hormone on Uterine Receptivity in Women With Repeated Implantation Failure in an Oocyte Donation Program: A Randomized Controlled Trial. *J Endocr Soc.* 1 janv 2018;2(1):96-105.
36. Youssef MA, Veen FV der, Al-Inany HG, Mochtar MH, Griesinger G, Mohesen MN, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(10).
37. Glujovsky D, Pesce R, Sueldo C, Retamar AMQ, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;(10).
38. Miller LM, Wallace G, Birdsall MA, Hammond ER, Peek JC. Dropout rate and cumulative birth outcomes in couples undergoing in vitro fertilization within a funded and actively managed system of care in New Zealand. *Fertil Steril.* juill 2021;116(1):114-22.
39. Goldfarb J, Austin C, Lisbona H, de Mola RL, Peskin B, Stewart S. Factors influencing patients' decision not to repeat IVF. *J Assist Reprod Genet.* juill 1997;14(7):381-4.

40. Troude P, Guibert J, Bouyer J, de La Rochebrochard E. Medical factors associated with early IVF discontinuation. *Reprod Biomed Online*. mars 2014;28(3):321-9.
41. Van Dongen A, Huppelschoten AG, Kremer JAM, Nelen WLDM, Verhaak CM. Psychosocial and demographic correlates of the discontinuation of in vitro fertilization. *Hum Fertil Camb Engl*. juin 2015;18(2):100-6.
42. Smeenk MJM, Verhaak CM, Stolwijk AM, Kremer JAM, Braat DDM. Reasons for dropout in an in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection program. *Fertil Steril*. févr 2004;81(2):262-8.
43. van Dongen AJCM, Verhagen TEM, Dumoulin JCM, Land JA, Evers JLH. Reasons for dropping out from a waiting list for in vitro fertilization. *Fertil Steril*. oct 2010;94(5):1713-6.
44. Lande Y, Seidman DS, Maman E, Baum M, Hourvitz A. Why do couples discontinue unlimited free IVF treatments? *Gynecol Endocrinol*. 4 mars 2015;31(3):233-6.
45. Verberg MFG, Eijkemans MJC, Heijnen EMEW, Broekmans FJ, de Klerk C, Fauser BCJM, et al. Why do couples drop-out from IVF treatment? A prospective cohort study. *Hum Reprod*. 20 juin 2008;23(9):2050-5.
46. Gameiro S, Boivin J, Peronace L, Verhaak CM. Why do patients discontinue fertility treatment? A systematic review of reasons and predictors of discontinuation in fertility treatment. *Hum Reprod Update*. 1 nov 2012;18(6):652-69.
47. Connolly KJ, Edelmann RJ, Bartlett H, Cooke ID, Lenton E, Pike S. Counselling: An evaluation of counselling for couples undergoing treatment for in-vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1 août 1993;8(8):1332-8.
48. Boivin J, Takefman JE, Tulandi T, Brender W. Reactions to infertility based on extent of treatment failure. *Fertil Steril*. avr 1995;63(4):801-7.
49. Hammarberg K. Women's experience of IVF: a follow-up study. *Hum Reprod*. 1 févr 2001;16(2):374-83.
50. de La Rochebrochard E, Quelen C, Peikrishvili R, Guibert J, Bouyer J. Long-term outcome of parenthood project during in vitro fertilization and after discontinuation of unsuccessful in vitro fertilization. *Fertil Steril*. juill 2009;92(1):149-56.
51. Bidet M, Bachelot A, Bissauge E, Louis Golmard J, Gricourt S, Dulon J, et al. Resumption of Ovarian Function and Pregnancies in 358 Patients With Premature Ovarian Failure. *Obstet Gynecol Surv*. avr 2012;67(4):231-2.
52. Letur H, Martin-Pont B, Fénichel P, GEDO. [Spontaneous pregnancies and premature menopause]. *Gynecol Obstet Fertil*. sept 2004;32(9):748-55.

53. Rebar RW, Connolly HV. Clinical features of young women with hypergonadotropic amenorrhea. *Fertil Steril*. 1 mai 1990;53(5):804-10.
54. Letur H, Martin-Pont B, Fénichel P. Grossesses spontanées et ménopause précoce. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 sept 2004;32(9):748-55.
55. Anasti JN. Premature ovarian failure: an update. *Fertil Steril*. 1 juill 1998;70(1):1-15.
56. Filetto JN, Makuch MY. Long-term follow-up of women and men after unsuccessful IVF. *Reprod Biomed Online*. janv 2005;11(4):458-63.
57. Osmanagaoglu K, Collins JA, Kolibianakis E, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem A, et al. Spontaneous pregnancies in couples who discontinued intracytoplasmic sperm injection treatment: a 5-year follow-up study. *Fertil Steril*. sept 2002;78(3):550-6.
58. Kupka MS, Dorn C, Richter O, Schmutzler A, van der Ven H, Kulczycki A. Stress relief after infertility treatment—spontaneous conception, adoption and psychological counselling. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2003;110(2):190-5.
59. Penzias AS. When and why does the dream die? or does it? *Fertil Steril*. févr 2004;81(2):274-5.
60. Boivin J, Domar AD, Shapiro DB, Wischmann TH, Fauser BCJM, Verhaak C. Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff. *Hum Reprod*. 1 avr 2012;27(4):941-50.
61. Sydsjö G, Ekholm K, Wadsby M, Kjellberg S, Sydsjö A. Relationships in couples after failed IVF treatment: a prospective follow-up study. *Hum Reprod*. 1 juill 2005;20(7):1952-7.

AUTEUR : Nom : LORENTZ
Date de soutenance : 29 mars 2022

Prénom : Laurie

Titre de la thèse : Devenir des couples demandeurs après leur inscription en don d'ovocytes au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : Gynécologie médicale

DES + spécialité : DES de Gynécologie médicale

Mots-clés : don d'ovocytes, arrêt, causes, fréquence, échec, grossesse spontanée, adoption, séparation, étranger

Résumé :

Contexte : De nombreuses études se sont intéressées aux causes d'arrêt en cours d'AMP intraconjugale. Par contre, tant en France qu'à l'international, il existe actuellement très peu de données justifiant les causes d'arrêt durant le parcours de don d'ovocytes. L'objectif principal de notre étude était de déterminer les causes d'arrêt en don d'ovocytes et leur fréquence respective, hors naissance vivante par don d'ovocytes au CHU de Lille.

Méthode : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique ciblée sur les couples receveurs ou demandeurs de don d'ovocytes ayant arrêté le parcours de don entre le 1er janvier 2005 et le 29 avril 2021. Ce sont 390 couples qui ont été inclus dans l'étude. Les données relatives à leur devenir ont été majoritairement extraites des logiciels JFIV et SILLAGE du CHU de Lille et des dossiers médicaux des patientes.

Résultats : Ce sont 306 couples sur les 390 inclus, soit près de 80%, qui ont quitté le parcours de don d'ovocytes du CHU de Lille sans obtenir de naissance vivante par ce biais. Les trois causes d'arrêt les plus fréquentes sont les suivantes : échec de plusieurs dons d'ovocytes (18%), souhait des couples d'interrompre volontairement leur prise en charge (15%) et séparation (14%). Finalement, 84 couples ont obtenu au moins une naissance vivante par don d'ovocytes au CHU de Lille. En outre, 38 femmes ont donné naissance suite à une grossesse spontanée et pour 33 couples ce fut au moyen d'un don d'ovocytes à l'étranger.

Conclusion : La cause d'arrêt majoritaire en parcours de don d'ovocytes, hors naissance vivante par don au CHU de Lille, est l'échec après plusieurs dons d'ovocytes. Cependant, 40% des couples de l'étude ont obtenu au moins une naissance vivante : la moitié d'entre eux par un don d'ovocytes au CHU de Lille, un quart par une grossesse spontanée et un quart par un don d'ovocytes à l'étranger.

Composition du Jury :

Présidente : Professeur Sophie CATTEAU-JONARD

Assesseurs :

Docteur Geoffroy ROBIN

Docteur Maryse LEROY

Directrice de thèse : Docteur Bérengère DUCROCQ